

24.06.2022 Białystok

Dr hab. n. med. Łukasz Bołkun
Klinika Hematologii
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Recenzja

rozprawy doktorskiej lek. Magdaleny Rainer pt. „Ocena zaburzeń hormonalnych i kostnych u pacjentów po przeszczepieniu allogenicznych komórek krwiotwórczych”

Przeszczepy komórek hematopoetycznych (hematopoietic stem cell transplantation - HSCT) od dawcy niespokrewnionego są uznaną i powszechnie stosowaną metodą leczenia wielu chorób hematologicznych. W ciągu ostatnich dziesięcioleci nastąpiła znaczna poprawa wyników leczenia przeszczepieniem komórek hematopoetycznych u osób z chorobami nowotworowymi oraz wrodzonymi i nabytymi chorobami nienowotworowymi, dlatego wskazania do HSCT u tych pacjentów stale się rozszerzają.

Na pomyślny wynik alloHCT wpływają czynniki, które mogą być związane z samą procedurą przeszczepową, ale także ze stanem pacjenta przed HSCT. Powikłania mogą być spowodowane toksycznością leczenia kondycjonującego i stosowaniem leczenia immunosupresyjnego, co może prowadzić do uszkodzeń narządowych lub ciężkich, zagrażających życiu zakażeń. Dodatkowo w przypadku transplantacji allogenicznych, szczególnie od dawców niespokrewnionych, czy częściowo zgodnych dawców rodzinnych, mogą występować powikłania immunologiczne, jak ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (graft versus host disease GvHD) oraz brak przyjęcia lub odrzucenie przeszczepu. Powikłania, które występują do 100 dnia po HSCT określane są jako wczesne, a występujące po tym terminie jako późne. Wczesne powikłania toksyczne zwykle spowodowane są leczeniem kondycjonującym i są w większości podobne do powikłań mogących wystąpić u pacjentów poddawanych intensywnej konwencjonalnej chemioterapii.

Najczęstsze — wczesne i przemijające — powikłania leczenia mieloablacyjnego to nudności i wymioty, zapalenie śluzówek przewodu pokarmowego oraz utrata włosów. Do ciężkich powikłań należą: krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, zespół niedrożności

Uz

zatokowej wątroby, zespół przebiegu naczyń włosowatych, rozsiane krwawienie do pęcherzyków płucnych, mikroangiopatia zakrzepowa, zespół samoistnego zapalenia płuc. Toksyczność terapii wysokodawkowej może się również ujawniać po miesiącach czy latach w formie późnych powikłań (niepłodność, zaćma, wtórne nowotwory).

Mechanizm i częstość występowania dysfunkcji gruczołów dokrewnych po alloHSCT nie są dokładnie poznane. Z dotychczasowych obserwacji wynika, że główną przyczyną zaburzeń hormonalnych jest toksyczne działanie kondycjonowania (stosowanie wysokodawkowanej radio- i chemioterapii), ale także: leczenie chemioterapią oraz lekami immunosupresyjnymi zarówno przed jak i po alloHSCT, rozpoznanie podstawowe, wiek pacjenta, GvHD i inne pierwotnie nieendokrynologiczne powikłania, które odgrywają znaczącą rolę w utrzymaniu homeostazy ustroju.

Nakładanie się objawów choroby podstawowej, innych przewlekłych lub nowo wykrytych schorzeń, powikłań po stosowanej chemioterapii (przede wszystkim GvHD) sprawia, że przebieg kliniczny zaburzeń hormonalnych może być w tej grupie pacjentów nietypowy.

Dlatego też wybrany przez Doktoranta temat pracy należy uznać za aktualny i w pełni uzasadniony.

Przedstawiona do recenzji praca liczy 162 strony. Pracę uzupełniają zamieszczony na początku spis użytych w tekście skrótów, spis tabel i rycin oraz streszczenie w języku polskim i angielskim oraz końca doktoratu spis 253 pozycji piśmiennictwa.

W opracowaniu umieszczono 15 rycin i 18 tabel. Praca napisana jest poprawną polszczyzną, pod względem edytorskim jest wykonana starannie. Na pochwałę zasługuje fakt, że praca napisana jasnym, precyzyjnym, medycznym językiem.

We wstępie obejmującym 40 stron Autorka w wyczerpujący i w jasny sposób niezwykle rzetelny przedstawiła aktualny stan wiedzy w zakresie wybranego przez siebie tematu tj. wskazań do transplantacji komórek macierzystych, Doktorantka opisuje różnice w transplantacji pod względem źródeł komórek macierzystych lub sposobu kondycjonowania. Następnie Autorka przedstawia najczęstsze wczesne i późne powikłania po transplantacji szpiku. Swobodny sposób poruszania się w obszarze tego trudnego zagadnienia dowodzi dojrzałości naukowej Autorki. Tekst wstępu według recenzenta mógłby zostać opublikowany w postaci monografii, gdyż jest aktualnym i bardzo drobiazgowym zbiorem informacji o transplantacji komórek macierzystych.

W rozdziale „Cel pracy” autorka przedstawiła jeden główny cel podjętego projektu badawczego, polegającego na identyfikacji i określeniu częstości występowania zaburzeń

zabiegu alloHSCT w tym znaczący wzrost zaburzeń tarczycy ale również znamieny wzrost odsetka osób z zaburzeniami ze strony nadnerczy. W dalszej części wyników autorka wykazuje znaczący wzrost odsetka menopauzy u niemal wszystkich kobiet po roku od alloHSCT oraz hipogonadyzmu u mężczyzn do niemalże 20% analizowanych chorych.

Następnie Doktorantka wykazuje iż obniżoną gęstość kości stwierdziła u 45,8% pacjentów przed transplantacją. Odsetek ten wzrósł po roku od alloHSCT do prawie $\frac{3}{4}$ analizowanych chorych.

W części szczegółowej analizy czynników wpływających na zaburzenia Doktorantka nie wykazała wpływu intensywności kondycjonowania (RIC vs MAC) na wystąpienie powikłań hormonalnych, jednak, jak zwraca uwagę sama Autorka, ze względu na krótki okres obserwacji, wykazany brak zależności wymaga dodatkowego potwierdzenia.

Na podstawie wykonanych badań i analiz statystycznych, Doktorantka ponadto wysunęła podejrzenie niedoszacowania wtórnej niedoczynności kory nadnerczy (WNKN) oraz hipogonadyzmu (u mężczyzn) i zaproponowała oznaczanie DHEA-S jako dodatkowego markera niedoczynności kory nadnerczy (NKN) oraz poszerzenie diagnostyki o SHBG i wskaźnika andropauzy w przypadku objawów hipogonadyzmu z prawidłowym stężeniem testosteronu.

Doktorantka zwraca szczególną uwagę na fakt, iż osoby z wysokim stężeniem kortyzolu są w grupie ryzyka depresji oraz na potrzebę wykonywania u wszystkich osób zakwalifikowanych do alloHSCT danego parametru jako badania przesiewowego, celem lepszego wyodrębnienia osób z możliwymi powikłaniami psychicznymi, w trakcie i po alloHSCT.

Następnie w kolejnej części, w rozdziale Dyskusja, wyniki zostały omówione wyczerpująco w szerokiej, wnikliwej i krytycznej dyskusji opartej o współczesne, dobrze dobrane piśmiennictwo. Przeprowadzona dyskusja świadczy o dużej wiedzy doktoranta oraz krytycznym podejściu do uzyskanych wyników.

Podsumowanie pracy stanowi 11 uzasadnionych wniosków, wpływających z uzyskanych wyników badań, odpowiadających na założony cel badań.

Podsumowując stwierdzam, iż przedstawiona mi do oceny praca lek Magdaleny Rainer charakteryzuje się trafnością wyboru tematu oraz stanowi wartościowy i oryginalny dorobek naukowy. Doktorantka wykazała się umiejętnością wykorzystania dostępnej bibliografii oraz formułowania celów planowanych badań naukowych i wniosków z nich wpływających. Zawarta w rozprawie analiza tematu jest spójna i przyczynia się do lepszego poznania omawianej tematyki, toteż jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa

LM

hormonalnych (tj. dysfunkcji tarczycy, kory nadnerczy i gonad) oraz zaburzeń kostnych u pacjentów po alloHSCT oraz 9 celi pobocznych jak: przedstawienie epidemiologii zaburzeń funkcji tarczycy, zaburzeń nadnerczowych, powikłań gonadalnych oraz zaburzeń metabolizmu kości u kandydatów na biorców allogenicznym komórkom krwi.

Kolejny cel poboczny dotyczył identyfikacji zależności pomiędzy obecnością przeciwciał przeciw-tarczycowych, a wystąpieniem zaburzeń funkcji tarczycy po alloHSCT, stężeniem kortyzolu, a częstością występowania niedoczynności kory nadnerczy po alloHSCT. Kolejne cele dotyczyły porównania dwóch metod diagnostyki hipogonadyzmu i oceną przydatności wskaźnika andropauzy w przypadku podejrzenia niedoszacowania hipogonadyzmu. Ostatni cel pracy dotyczył próby sformułowania propozycji badań oceniających zaburzenia hormonalne i kostne u pacjentów przed i po alloHSCT.

Badaniem pracy doktorskiej Autorka objęła 197 pacjentów poddanych zabiegowi alloHSCT, hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii SPCSK, WUM w okresie 01.03.2012 - 01.01.2016 r.

Badanie miało charakter prospektywny obserwacyjny, nieinterwencyjny. Zakres badania nie wykraczał poza standardowe postępowanie około transplantacyjne, Autorka również poinformowała Komisję Bioetyczną o jego rozpoczęciu i zakresie prowadzonych prac.

Autorka dokonała oceny aktywności hormonalnej w trzech punktach czasowych: pierwszy przed zabiegiem alloHSCT, drugi, we wczesnym okresie po alloHSCT- w około 100 dobie oraz trzeci w okresie 12 miesięcy po alloHSCT. Ocenę gęstości kości za pomocą densytometrii Doktorantka dokonała przed zabiegiem i rok po alloHSCT.

Należy podkreślić staranność opisu przeprowadzonych i wykorzystanych przez doktoranta metod badawczych. Do opisanych metod załączona są tabele z dokładnym wyszczególnieniem analizowanych parametrów, norm oraz lub definicji niedoboru z podaniem kryteriów rozpoznania analizowanego powikłania.

Rozdział „Wyniki” jest bardzo szczegółowy i posiada charakter opisowy. Prawie każdy oceniany parametr jest przedstawiony w postaci tabeli lub ryciny, co bardzo ułatwia śledzenie tekstu i sposobu realizacji badań.

Doktorantka wykazała wysoką częstość występowania zaburzeń hormonalnych i kostnych zarówno przed, jak i po alloHSCT. Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka wykazała istnienie zaburzeń czynności tarczycy już u 1/3 pacjentów, objawów menopauzy u 2/3 analizowanych kobiet oraz hipogonadyzmu u prawie 10% mężczyzn przed planowanym alloHSCT. Autorka podkreśla dalsze zwiększenie zaburzeń hormonalnych po

naukowego. Autorka w pełni zrealizowała zaplanowany cel, dobrze opanowała niełatwy warsztat badawczy i wykazała się doskonale przygotowaniem merytorycznym. Rozprawa ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań naukowych w tej dziedzinie.

Wykonanie przez doktorantkę ogromnej pracy badawczej o dużej wartości naukowej a dodatkowo rzeczowa i krytyczna ocena uzyskanych własnych danych oraz wysoka staranność opracowania statystycznego wyników, jak również szata graficzna upoważniają mnie do wystąpienia do Wysokiej Rady o przyznanie wyróżnienia za wybitną rozprawę doktorską.

Stwierdzam, że przedłożona do recenzji praca autorstwa lekarza Magdaleny Rainer spełnia wszystkie warunki określone w art. 13 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595 oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r poz. 1669 z późn.zm). Tym samym zwracam się do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie lekarza Magdaleny Rainer do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Łukasz Bołkun


Dr hab. n. med. Łukasz Bołkun
specjalista chorób wewnętrznych
hematolog, transplantolog
2293001